

KAN OPTIMAL PACEMAKERFREKVENNS BESTÄMMAS PÅ BAKGRUND AV BNP?

-EN PILOTSTUDIE

Medicinstudent Karin Gustafsson

Universitetet i Oslo

Handledare professor Knut Gjesdal

INNEHÅLL

Abstract

Bakgrund

Syfte

Patienter

Metod

Diskussion

Referenser

Appendix

Dokumentation internförankring

Dokumentation Etisk kommitté

ABSTRACT

Background

Pacemaker is a well established alternative in treatment of patients with arrhythmic cardiac disease. Programming of the pacemaker is based on registered data of heart activity from the pacemaker as well as clinical experience. In general it is considered that a heart with mild affection of arrhythmic disease have the potential to give a more satisfying ejection fraction and therefore can tolerate a relatively low heart frequency in comparison to a heart that is more severely affected of arrhythmic disease and therefore demands a higher frequency. If the pace is inadequate the heart is in risk of asthenia. However, excessive pacing may result in unnecessary cardiac load and potential of further heart disease.

Brain natriuretic peptide (BNP) is a hormone mainly produced by myocard. The production is stimulated by stretch in myocardial cells, and the physiological effects are reduced blood pressure and venous return. Pro-BNP is the precursor of BNP and NT-proBNP which is produced in equal amounts as a result of cleavage. NT-proBNP has no physiological effect. Both BNP and NT-proBNP is measurable in blood and show elevated values in patients with cardiac overload. In clinical practice the peptides are used for evaluation of heart failure.

Objective

This clinical trial investigates if BNP has a potential use in clinical evaluation of optimal pacemaker programming for the individual patient. We hypothesized that there is an inverse relationship between NT-proBNP in plasma and ejection fraction, physical function and quality of life. We further hypothesized that a group of patients with high values of NT-proBNP may benefit from faster pacing, and then demonstrate a reduction in NT-proBNP in plasma in addition to improvement in the heart's contractile function, physical function and quality of life assessed by a questionnaire.

Methods

Included patients are a group with permanent atrial fibrillation and symptomatic reduced heart function treated with an iatrogenic AV-block and pacemaker implantation. The clinical trial is divided into two parts with part A being a cross-section study where the included patients baseline register NT-proBNP, ejection fraction by echocardiography, 6-minute walking test and quality of life measured by questionnaire SF-36. Part B of the clinical trial is an intervention study, that will take place if Part A show significant results, where we include the ten patients from Part A with the highest level of NT-proBNP. The intervention is to program the pacemaker to a frequency of 80 beats per minute for three weeks time and thereafter perform the same registrations as in baseline.

Discussion and conclusion

The two parts of the study constitute a pilot study investigating BNP and its effect in pacemaker patients. Part A give the opportunity to relate BNP to the other parameters in baseline in addition to the selective function for suitable patients included in Part B. In Part B there is potential for evaluation of BNP related to an increase in pacemaker frequency and the objective effect of the heart. If BNP show significant results it may justify a larger study with pacing periods with various pacing rates in a randomized sequenced and measure BNP as part of the clinical evaluation in finding the optimal pacing rate for the individual patient.

BAKGRUND

Pacemaker

Pacemaker är ett behandlingsalternativ för patienter som saknar en stabil, tillräckligt snabb hjärtrytm. Från en subkutan dosa leds elektriska impulser via elektroder som stimulerar hjärtat vid behov och därmed resulterar i att hjärtat håller adekvat rytm. Elektroderna kan placeras i höger atrium eller ventrikel för enkammarpace, i både atrium och ventrikel för sekvenspace alternativt i koronarven och höger ventrikel för biventrikulär pace. (1) Stimulering sker efter patofysiologiskt behov, med andra ord i atrium vid sinusbradykardi och i ventrikel vid blockering i ledningssystemet. (2) Pacemakern responderar på hjärtats egenaktivitet med triggning eller inhibering och kan vara inställd för ökad frekvens vid ansträngning, angett som rate response. (3) Via telemetri kan det även avläsas information om hjärtaktiviteten. Denna information inkluderar bland annat hjärtats egenaktivitet och andel paceslag. Pacemakern avläses och programmeras via en dator med handhållen kommunikationsenhet. Vid programmering evalueras funktion som frekvens relaterat till patientens aktivitet samt säkerhet. (1) Generellt råder uppfattningen att ett mindre sjukt hjärta kan ge stor slagvolym och därmed klarar lägre vilofrekvens medan ett sviktande hjärta kräver snabbare vilofrekvens. För långsam stimulering kan ge asteni men för snabb stimulering kräver mer energi och kan därmed belasta hjärtat onödigt. Frekvensinställningen görs utifrån patientens egen uppfattning om aktuell inställning relaterat till tidigare inställningar samt ansvarig läkares kliniska erfarenhet.

ANP och BNP

Huvudsaklig syntes och frigörning av de natriuretiska peptiderna Atrial natriuretic peptide (ANP) och Brain natriuretic peptide (BNP) sker i hjärta. Peptiderna förekommer även i hjärna och binjurar. ANP finns också i GI-traktus och lungor. Vid sekretion från hjärta är stimuli sträckning av myokard samt neurohormoner såsom endotelin och arginin-vasopressin. ANP lagras i sin färdigsyntetiserade form, framför allt i atrium, och frigörs snabbare än BNP som kräver syntes innan frigörning. BNP har dock snabbare produktion än ANP. Produktion sker främst i atrium under normala förhållanden men vid ventrikulär patologi sker modifikationer på gennivå som medför ökad sekretion av ANP och BNP från ventrikel. Ventrikelns dominerande muskelmassa ger då en sekretion som kan medföra ökad peptidnivå mätbar i blod via venös punktion. (4)

Vid syntes translateras BNP-gen till preproBNP och vidare proBNP som kan glykosyleras och klyvas till NT-proBNP och BNP via prohormon convertas, exempelvis corin och furin. Corin finns endast i myokard till skillnad från furin som finns i flera vävnadstyper men är väl representerat i hypertrofiska kardiomyocyter. Genexpression är främsta regleringspunkt för syntes. (4)

BNP är fysiologiskt aktivt, pro-BNP och NT-proBNP har ingen fysiologisk aktivitet med verkan på kardiomyocyter. Den fysiologiska aktiviteten resulterar i inhiberad sympatikusaktivitet i CNS, ökad natriures och diures, inhibition av renin och aldosteron, vasodilatation, ökad permeabilitet i endotel, relaxation av glatt muskulatur i lungor, ökad lipolys i adipös vävnad samt inhibition av kardiell och vaskulär remodelering. Fysiologiska effekten är lika för ANP och BNP men ANP responderar snabbare och BNP ger verkan först vid längre tids sträckning av myokard. (4)

Inget bindningsprotein är känt för BNP eller pro-BNP, de cirkulerar fritt i blodet. Elimination sker aktivt och passivt, exempelvis renalt. Halveringstid för BNP beräknas till 13-20 minuter men är längre för NT-proBNP. (4, 5) ANP har halveringstid 3 minuter, således betydligt kortare än BNP. (6)

NT-proBNP

NT-proBNP är, i likhet med BNP, en klyvningsprodukt från pro-BNP. Klyvningen resulterar i att de två produkterna bildas i lika stor mängd. NT-proBNP är en betydligt större molekyl än BNP vilket medför att de två produkterna varierar i omsättning och halveringstid. NT-proBNP har en halveringstid på cirka 120 minuter vilket är betydligt längre än BNP som halveras efter 13-20 minuter. BNP elimineras via receptormedierat upptag och enzymatisk nedbrytning intracellulärt. NT-proBNP elimineras enbart via njurar och är beroende av glomerulär filtrationshastighet. Följaktligen har BNP och NT-proBNP olika plasmavärden men kan ekvivalent användas för värdering av hjärtsvikt.(5)

Vid provtagning av BNP i plasma krävs plaströr med EDTA-tillsats, för mätning av NT-proBNP kan serum, EDTA-plasma eller heparinplasma användas. NT-proBNP visar även en hög grad av hållbarhet och stabilitet efter provtagning. (5)

BNP i klinisk praxis

Kliniskt diagnostiseras hjärtsvikt om en patient har symptom förenliga med hjärtsvikt i kombination med objektivt påvisad nedsatt hjärtfunktion, vanligen undersökt via ekokardiografi. BNP kan inte användas som ensam faktor för att fastställa reducerad hjärtfunktion objektivt. Studier visar dock att kombinationen av en läkares patientbedömning och BNP-mätning ger säkrare diagnostik än enbart läkares bedömning. (5)

Ett flertal faktorer påverkar individens BNP-värde och ett definitivt referensvärde kan vara svårt att sätta. BNP ökar med stigande ålder och kvinnor har generellt högre värden än män. Omfattande övervikt ger ett lägre BNP med anledning av att fettceller har receptorer som medför ökad elimination av BNP. Hjärtsjukdom kan ge förhöjt BNP, exempelvis kranskärlssjukdom, atrieflimmer och klaffel. Patienter med njursvikt, tyreotoxikos eller annan allvarlig sjukdom har som regel högre värde av BNP jämfört med friska individer. Sänkt BNP kan ses vid användning av ACE-hämmare, angiotensin II-blockare och diuretika. Om patienten medicinerar med beta-blockare ses initialt ett förhöjt BNP men på lång sikt sjunker BNP. Positivt och negativt prediktivt värde varierar beroende av vilket referensvärde som används. (5)

Doust et al konkluderar i sin litteraturstudie att BNP eller NT-proBNP bör användas i diagnostik och uppföljning av hjärtsvikt, samt att detta test bör ses som en oberoende prognostisk markör som ger ytterligare information till ekokardiografisk evaluering. Studien dryftar även om BNP kan användas som guide för effekt av hjärtsviktsbehandling. (7) Anand et al konkluderar vidare att förändringar i BNP hos hjärtsviktpatienter är relaterat till mortalitet och morbiditet. (8)

Peptiderna i pacemakerstudier

I kliniska studier har ventrikulär ejektionsfraktion, fysisk kapacitet, självrapporterad livskvalitet och natriuretiska peptider undersökts för att uppskatta optimala förutsättningar med hänsyn till vilket hjärtrum som stimuleras, överledningstid mellan hjärtrum och andel pacerslag i relation till andel spontanslag. Ejektionsfraktion ökar en vecka efter ablation av AV-knuten kombinerat med samtida pacemakerimplantation hos symptomatiska atrieflimmerpatienter med takykardiomyopati. (9) Hos patienter med AV-block II eller III som implanteras med pacemaker inställd VVI ses en signifikant förbättring av ejektionsfraktion både efter 7 dagar och 30 dagar. De studerade patienterna anger även signifikant förbättring av livskvalitet mätt enligt WHO QOL26 och Symptom Checklist med avseende på frekvens och allvarlighet av arrytmirelaterade symptom. (10) Hos stabila pacemakerpatienter ses högre NT-proBNP i blod vid non-fysiologisk pace (VVI) än vid fysiologisk pace (DDD eller VDD). Värdering av livskvalitet, enligt Minnesota Quality of Life Questionnaire, korrelerar med BNP. (11) I en patientgrupp med 2-kammarspace föredrar patienterna inställningen DDD eller VDD framför inställningen VVIR. Den senare resulterar under studietiden i en ökning av BNP och NT-proBNP. (12) Wang och medarbetare (13) grupperar studiepopulationen enligt NYHA- tillhörighet och

mäter BNP före och efter pacemakerimplantation samt efter omställning mellan olika pace. Studien visar att NYHA I och II inte visar signifikanta BNP-förändringar. I grupperna NYHA III och IV ökar BNP efter implantation av pacemaker med inställning VVIR och reduceras efter implantation av pacemaker med inställning DDDR. Denna studiegrupp visar lägst BNP vid AAIR och högst vid VVIR. (13) I en tvärsnittstudie av patienter med permanent pacemaker visas att NT-BNP är högre vid inställning VVI än vid DDD. (14)

I studier där BNP använts som undersökt parameter hos pacemakerpatienter är det önskvärt att finna ett värde som kan betraktas som stabiliserat. Hos patienter med sick sinus syndrome som implanterats med pacemaker har BNP mätts inom 1-3 månader efter implantation, vilket antas reflektera ett stabiliserat värde av BNP. (12) Vid implantering av pacemaker hos patienter med permanent atrieflimmer har BNP mätts tidigast en månad efter implantation (15) Vid omställning mellan biventrikulär och höger ventrikulär pace hos pacemakerpatienter med NYHA III eller IV har pro-BNP mätts efter en stabiliseringsperiod på 2 månader. (16) Hos pacemakerpatienter med inställning DDD (R) undersöktes BNP efter en stabiliseringsperiod på 2 månader vid omställning till AAIR(R) respektive VVI(R). (13)

SYFTE

I denna kliniska pilotstudie önskar vi att undersöka om BNP kan användas som objektiv parameter för att identifiera optimal frekvensinställning. Syftet är att studera relation mellan BNP i plasma, hjärtats kontraktion beskrivet som ejektionsfraktion (EF%), fysisk funktion testat med 6 minuters gångtest och självrapporterad funktion genom det generella Quality of Life-schemat SF-36 hos en homogen grupp stabila pacemakerpatienter. Detta är en tvärsnittsstudie och utgör Del A.

Om BNP visar sig vara en lämplig objektiv parameter i denna patientgrupp önskar vi vidare att i en pilotstudie undersöka om BNP kan användas som objektiv parameter för att identifiera optimal pacemakerfrekvens. Detta utgör den eventuella del B av studien. Syftet är då att undersöka om mätning av NT-proBNP kan ge vägledning om optimal justering av programmering av hjärtfrekvens värderat via fysisk funktion i 6 minuters gångtest, ejektionsfraktion samt självrapporterad QoL-funktion. Denna pilotstudie kan eventuellt fungera som bas för en större studie där flera pacemakerfrekvenser testas.

Hypoteser

A) Det råder en invers relation mellan NT-proBNP i plasma och ejektionsfraktion, fysisk funktion och självrapporterad funktion.

B) Om en grupp patienter med höga NT-proBNP-värden får snabbare pacing, så kommer NT-proBNP i plasma sjunka och hjärtats kontraktion, fysisk funktion och självrapporterad funktion förbättras.

PATIENTER

Önskvärd patientpopulation i denna studie är en grupp som är homogen i avseende pacemodus, det vill säga vilket hjärtrum som stimuleras, men som har spridning i ejektionsfraktion och förväntad optimal pacefrekvens. En sådan grupp är patienter med permanent atrieflimmer och symptom på reducerad hjärtfunktion som behandlats med ett iatrogen AV-blockage via kateterablation och därefter implanterade med pacemaker. Denna grupp har enkammarpacings och saknar störningar från flimrande atrium kombinerat med att hjärtfrekvensen är regelbunden, vilket underlättar mätning av ejektionsfraktion. I den eventuella del B inkluderas de patienter som haft högst BNP vid baseline för att undersökas vidare i studien. Utöver dessa krav bör patienterna vara kliniskt stabila, mentalt adekvata och kapabla till informerat samtycke. Lämpliga patienter återfinns i vårt Atrieflimmerregister, där tillstånd till att invitera till forskningsstudier, har getts.

Inklusionskriterier

- a) Permanent atrieflimmer kombinerat med iatrogen AV-block och pacemaker
- b) Ålder >18 år
- c) Kliniskt stabil och mentalt adekvat med förmåga till informerat samtycke
- d) Skriftligt informerat samtycke föreligger

Exklusionskriterier

- a) Annan hjärtarytmi än definierad i inklusionskriterier
- b) Hjärtinfarkt, ostabil angina eller hjärtkirurgi inom senaste 6 månader
- c) Kliniskt signifikant klafffel
- d) Kliniskt ostabil hjärtsvikt eller NYHA IV
- e) Okontrollerad hypertension (blodtryck systoliskt >170 mm, diastoliskt >110 mm)
- f) Allvarlig lungsjukdom
- g) Reducerad njurfunktion (serum kreatinin >200 µmol/l)
- h) Neoplastisk process
- i) Onormal thyroideafunction/tyreotoxikos
- j) Reducerad gångfunktion grundad icke-kardial dysfunktion
- k) Oförmåga till informerat samtycke

Antal patienter

I en icke-publicerad del af ABAF (Asker and Bärums Atrial Fibrillation study) fick 12 atrieflimmerpatienter vid upprepade mätningar (Tveit och kollegor, personligt meddelande 2010) SD 15 % vid mätning av NT-proBNP, vilket omfattar både analytisk variation och dygnsvariation. Utifrån dessa värden beräknar vi ett behov av 10 patienter för att detektera en genomsnittlig förändring av 20 % i NT-proBNP. Önskvärt är därmed att studiens Del A inkluderar 30 patienter för att få 10 patienter i övre EF%-tertil i Del B.

METOD

Del A

Tvärsnittsstudie där patientgruppen vid en pacemakerkontroll för sin standardinställning även registreras i det som utgör studiens baseline. Detta innebär undersökning av NT-proBNP, ekokardiografi med mätning av EF%, 6-minuters gångtest och ifyllnad av standardiserat schema för värdering av subjektiva symptom.

Del B

Del B omfattar en pilotstudie av de tio patienter med högst NT-proBNP i tvärsnittsstudien i Del A. Denna subgrupp utgör en interventionsgrupp och får en frekvensjustering till 80 slag per minut under en period på 3 veckor. Därefter undersöks interventionsgruppen med NT-proBNP, ekokardiografi med mätning av EF%, 6-minuters gångtest samt fyller i samma standardiserade schema för subjektiva symptom. Vid signifikant reduktion av NT-proBNP och förbättring av EF%, gångfunktion eller QoL planeras i en eventuell framtida större studie flera interventionsperioder och mer omfattande funktionsvärdering.

NT-proBNP

10 ml fullblod tappas, serum fördelas på 3 plaströr och lagras vid -20°C i sjukhusets forskningsbiobank till serieanalys med Roche Diagnostics. 0.5 ml serum behövs för mätning av NT-proBNP och analytisk variationskoefficient är 7%. Ett extra provglas värderas för eventuella tilläggsanalyser.

Ejektionsfraktion

Standard ekokardiografi utförs med Vingmed System 5 eller Vivid 7 ekokardiograf (17). I del B registreras ejektionsfraktion vid baseline och efter interventionsperiod. Standardmetod för mätning används i enlighet med rekommendationer godkända av The American Society of Echocardiography. (18) Ejektionsfraktion relateras till NT-proBNP i aktuell period.

Fysisk funktion

För att värdera fysisk funktion får patienten utföra ett 6 minuters gångtest vid baseline samt efter intervention i del B. Gångtest är en lämplig undersökning eftersom det testar en submaximal fysisk aktivitet som är mer lik vardaglig aktivitet än ett mer belastande maximalt fysiskt funktionstest. Gångtest har även visat hög reproducerbarhet och god korrelation med träningskapacitet och självrapporterad funktion. Testmetoden har visat sig lämplig för att dokumentera även små behandlingseffekter. Gångtest kan utföras under 6 eller 12 minuter. Vi väljer att utföra ett 6-minuters test då de två varianterna är likvärdiga med avseende på resultat men 6 minuters testet är mindre krävande för patienten och är mer likt vardagsaktivitet för patienter med begränsad funktion. (19)

Testet utförs i en korridor med definierat avstånd uppmätt och markerat. Patienten instrueras så att gå fram och tillbaka mellan markeringarna under 6 minuter. Avståndet registreras därefter. Grad av uppmuntring standardiseras, eftersom uppmuntring resulterade i längre gångsträcka jämfört med kontrollgrupp som inte uppmuntrades i en studie av Guyatt et al. (19) Undersökaren har inte kännedom om aktuell pacemakerinställning.

Självrapporterad funktion

I del A får samtliga patienter efter instruktioner göra registreringen vid baseline. Den selekterade interventionsgruppen i Del B gör även registreringen efter intervention samt ombeds ange vilken testperiod han eller hon föredrar.

För att dokumentera självrapporterad funktion används formuläret SF-36 som består av 36 frågor och som använts i studier av många olika sjukdomstillstånd. Resultatet kartläggs som en profil med 8 skalor, där hälften beskriver fysisk hälsa och hälften mental hälsa. Skalorna för fysisk hälsa är fysisk funktion, fysisk roll, kroppslig smärta och generell hälsa. Skalorna för mental hälsa är vitalitet, social funktion, emotionell roll samt mental hälsa. (20)

Statistiska metoder

Korrelation bedöms med Pearson's linjära regression eller Spearman's rho, beroende av datafördelning. Data justeras eventuellt för effekt av ålder och kön. I interventionsdelen används Student's t-test för att jämföra NT-proBNP före och efter intervention. Signifikanskriterium fastställs som $p < 0.05$, tvåsidigt testad. Vid selektion av höga NT-proBNP-värden finns en risk att normalisering sker på grund av "regression towards the mean" vilket då inte orsakas interventionen. Därmed är detta endast en pilotstudie. Om NT-proBNP inte sjunker trots förbättring av EF%, gångfunktion eller QoL är vidare studie inte nödvändig.

Kriterier för avbrytande

- a) Om patienten inte önskar delta i studien efter studiestart.
- b) Om undersökta parametrar visar värden som är hälsoskadliga enligt värdering av ansvarig läkare.
- c) Om allvarlig sjukdom drabbar patienten såsom allvarlig infektion, lungsjukdom, njursjukdom eller hjärtsjukdom.
- d) Ändrad medicinerings som påverkar frekvens eller svikt
 - a. Antiarytmika klass I-IV
 - b. Digitalis
 - c. Diuretika
 - d. ACE-hämmare
 - e. Angiotensinreceptor-blockare

Studiens begränsningar

Studien kan inte avgöra lämplig pacemakerinställning med avseende på frekvens generellt varken för studiepopulationen eller andra arrytmigrupper, men kan ge uttryck för om undersökta parametrar har potential för användning vid rutinkontrollerna för att individen ska få en optimal frekvensinställning på sin pacemaker.

Administrativa metoder

Skriftligt informerat samtycke ska föreligga för del A och den eventuella del B separat. Samtliga involverade i studien blir pålagd tystnadsplikt enligt norsk lag. Innan studiens start ansöks om tillåtelse från personvårnkskonsulent, biobank och Regional Etisk Kommitté. Studiearbetet går i enlighet med riktlinjer från dessa instanser. Forskningsutvalget hjertemedisin vid Oslo Universitetssykehus informeras. Registreringar under studien noteras på standardiserade formulär tillverkade innan studiestart. Samtliga data lagras i Oslo Universitetssykehus , Ullevåls forskningsdatabas.

DISKUSSION

Studiedesign

Målsättningen med denna studie är att undersöka om BNP är en lämplig objektiv parameter för värdering av pacemakerinställning. Ett objektivt mått skulle styrka den kliniska bedömning som styr pacemakerinställning i dagens klinik som baseras på att ett mindre sjukt hjärta klarar en lägre frekvens och ett mer sjukt hjärta kräver en högre frekvens för adekvat slagvolym. Önskvärt är att specificera detta närmare med hjälp av BNP. I studien relateras BNP till parametrarna ejektionsfraktion, subjektiv upplevelse och fysisk funktion för att ge en bredare kartläggning av i vilken aspekt en pacemakerfrekvens är optimal. Samtliga parametrar kan mätas enligt standardiserade metoder vilket är en förutsättning för att kunna konkludera resultatet. Analys om BNP-värde och dess relation till de andra parametrarna bör göras efter tvärsnittsstudien, del A, med eventuellt potential att antyda vilken del av funktion BNP har starkast korrelation till. Tvärsnittsstudien fyller även en viktig funktion i att identifiera de patienter med högst BNP till den eventuella vidare studien del B.

Valet att studera BNP i stället för ANP baseras på att den fysiologiska effekten är densamma men att BNP är en stabilare faktor att studera. ANP visar en snabbare respons på myokardsträckning jämfört med BNP, detta med anledning av att ANP lagras färdigsyntetiserat till skillnad från BNP som produceras som en respons på genmodifikation när myokard sträcks. BNP-frigörningen tar därmed längre tid efter sträckning och förhöjd nivå i blod ses främst efter en längre tids sträckning av myokard. ANP har utöver detta även betydligt kortare halveringstid än BNP.

Ytterligare stabilare mätvärde uppnås genom att studera NT-proBNP i stället för BNP. De två peptiderna produceras i lika stor mängd men NT-proBNP har längre halveringstid, med anledning av olika elimination, och visar god stabilitet efter provtagning. NT-proBNP har dock ingen fysiologisk effekt.

Studien kan inte resultera i ett absolut gränsvärde att använda vid bedömning av pacemakerfunktion. Det är det relativa värdet som studeras, med andra ord om en patient har en sänkning eller stegring av BNP. Denna design har valts på bakgrund av de många individuella faktorer som kan påverka BNP samt att antalet deltagare blir färre i en undersökning av relativt värde jämfört med ett absolut värde. De individuella faktorer som kan påverka BNP reduceras genom exklusionskriterierna för studien.

Felkällor och begränsningar

De många individuella faktorer som kan påverka BNP är en viktig felkälla. Vi försöker eliminera denna genom exklusionskriterier för studien samt genom syftet att studera ett relativt värde i stället för ett absolut. Att NT-proBNP har en elimination som är beroende av GFR är en felkälla som reduceras genom krav på normal njurfunktion, definierat som s-kreatinin <200 µmol/l. Individualiteten i BNP-värde utgör även en risk i urvalet av patienter till den eventuella del B då vi utgår från att de patienter med högst BNP även är dem som vill visa störst påverkan av en intervention.

Påverkande yttre faktorer är en potentiell felkälla som vi hoppas kunna begränsa genom den omfattande kartläggning av subjektiv upplevelse som SF-36 innebär. Måttet på fysisk funktion i form av gångtest undersöker endast vardagsaktivitet och ger ingen information om kapacitet för mer intensiv fysisk aktivitet vilket kan vara av intresse i en pacemakerprogrammering. Även i parametern ekokardiografi är en mer detaljerad kartläggning önskvärt vilket begränsats av resurser.

I den eventuella del B pågår interventionsperioden i 3 veckor och undersökningar efter denna tid antas reflektera stabiliserade värden. I flertal studier där BNP använts som undersökt parameter har stabiliserat värde vanligen mätts efter längre tid än 3 veckor och detta kan vara en felkälla för denna studie. Valet av detta tidsintervall är baserat på att minimera ett eventuellt obehag för patienten med förhoppning om ett stabilt deltagande där de individuella faktorerna inte genomgått några större förändringar under studietiden.

Vidare potential

Om signifikanta resultat uppnås i del B är det av högsta intresse att göra en större studie där individen genomgår fler interventionsperioder där olika pacemakerfrekvenser testas. Perioderna bör randomiseras i ordningsföljd för att reducera påverkan av yttre faktorer. Önskvärt är då även en mer omfattande ekokardiografi.

Denna studie är en del av kartläggningen av BNP som objektiv parameter i hjärtdiagnostik. Det är dokumenterat att ställningstagande till BNP ger en säkrare diagnostik i hjärtsvikt även om BNP i nuläget inte har status att ses som tillräckligt stark parameter för att ensam säkra kravet om objektivt påvisad reducerad hjärtfunktion (7). Studier har även visat att BNP står i relation till morbiditet och mortalitet hos hjärtsviktpatienter, gäller detta även pacemakerpatienter? Eller råder sambandet att en felaktigt inställd pacemaker faktiskt kan påföra patienten hjärtsvikt? Kan detta i så fall undvikas genom att rutinmässigt mäta BNP vid pacemakerkontroller?

REFERENSER

1. Fåhræus T. Pacemakerinfo – En dosa för livet. www.pacemaker-info.se (24.08.2009)
2. Vardas PE. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Europace* 2007; 9:959-998
3. Stockholms läns landsting. Akut internmedicin – Behandlingsprogram 2007. www.janusinf.se/imcms/GetDoc?meta_id=9935 (24.08.2009)
4. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide – where are we now?. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46: 1507-1514
5. Jernberg T. BNP eller NT-proBNP bör analyseras vid misstänkt hjärtsvikt. *Läkartidningen* 2006; 17:1289-1295
6. Kjaer A. Neuroendokrin aktivering ved hjerteinsufficiens II. *Ugeskrift Laeger* 2000; 162:5910-5913.
7. Doust JA. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: a systematic review. *British medical journal* 2005; 330:625-633
8. Anand IS. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan heart failure trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283
9. Takahashi Y. AV nodal ablation and pacemaker implantation improves hemodynamic function in atrial fibrillation. *Pace* 2003; 26:1212-1217
10. Sielski J. Correlation analysis of atrial natriuretic peptide concentration, echocardiographic left atrial and left ventricular dimensions, and renal function parameters in patients after permanent pacemaker implantation. *Cardiology journal* 2009; 16:157-163
11. Gwechenberger M. Natriuretic peptides and the prevalence of congestive heart failure in patients with pacemaker. *European journal of clinical investigation* 2004; 34:811-817
12. Horie H. Brain natriuretic peptide predicts chronic atrial fibrillation after ventricular pacing in patients with sick sinus syndrome. *Japanese Circulation Journal* 2000; 64:965-970
13. Wang R. Blood B-type natriuretic peptide changes in different periods and different cardiac pacing modes. *International Heart Journal* 2005; 46:1015-1022
14. Thackray S. N-terminal brain natriuretic peptide as a screening tool for heart failure in the pacemaker population. *European heart journal* 2006; 27:447-453
15. Chiladakis J. Usefulness of rate regulation through continuous ventricular pacing in patients with drug-controlled slower atrial fibrillation and normal or depressed left ventricular systolic function. *Heart vessels* 2008; 23:403-408
16. Höijer CJ. Upgrade to biventricular pacing in patients with conventional pacemakers and heart failure: a double-blind, randomized crossover study. *Europace* 2006; 8:51-55
17. Grundvold I. The predictive value of transthoracic echocardiographic variables for sinus rhythm maintenance after electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Cardiology* 2008; 111:30-35
18. Sahn D. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: Results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978; 58:1072-1083
19. Guyatt GH. The 6-minute walk: a new measure of exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Canadian medical association journal* 1985; 132: 919-923
20. Ware JE. SF-36 Health survey update. <http://www.sf-36.org/tools/sf36.shtml#VERS2> (10.06.2010)

APPENDIX: PATIENTINFORMATION OCH SAMTYCKE

Informasjon og forespørsel om deltakelse i en klinisk studie

”Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmes ved hjelp av BNP-måling?”

Bakgrunn og hensikt

Dette er et spørsmål til deg som har pacemaker, om å delta i en klinisk studie ved Oslo Universitetssykehus, der vi vil undersøke om man enklere kan finne ut hvilken hjerterefrekvens som passer best for den enkelte pacemakerpasienten.

Pacemakere er brukt hos hjertepasienter i mer enn 50 år. Elektroder føres inn i hjertet og koples til et batteri som plasseres under huden på brystkassen. Pacemakere gir elektriske impulser til hjertet så det slår normalt, og hertelegen kan justere innstillingen slik at det passer den enkelte. I dag gjøres dette stort sett på bakgrunn av legens erfaring. Denne studien undersøker om et hormon som hjertet produserer, Brain Natriuretic Peptide (BNP), kan brukes til å veilede om hvilken pacemakerfrekvens som passer best for hver enkelt pasient. Hvis det er tilfelle, kan en blodprøve der man måler BNP, i fremtiden hjelpe pacemakerpasienter til å få sin beste innstilling av systemet.

Hva innebærer den kliniske studien?

Hvis du vil være med i studien innebærer det at legen undersøker BNP ved en blodprøve og utfører en ekkokardiografiundersøkelse. Dette skjer i tillegg til den vanlige pacemakerkontrollen. Du blir bedt om å utføre en 6 minutters gangtest, samt å fylle ut et spørreskjema som kartlegger din helse og funksjon. Når resultatene av undersøkelsene er klare, vil vi i denne omgang invitere de av pasientene som har høy BNP-verdi til den videre studien der vi justerer din pacemaker til en annen, forhåpentligvis bedre frekvens. Etter tre uker undersøker vi på ny BNP, ekkokardiografi, 6 minutters gangtest og ber deg fylle ut det samme spørreskjemaet.

Her følger en nærmere beskrivelse av det vi vil undersøke:

1) Brain Natriuretic Peptide (BNP)

Dette er et signalstoff som hjertet produserer når kammerveggene strekkes. Hvis hjertet ikke arbeider optimalt, fylles det med mer blod, så veggene strekkes og BNP i blodet øker. BNP måles fra en vanlig blodprøve fra armen.

2) Ekkokardiografi

Dette er en ultralydundersøkelse av hjertet som er smertefri og uten farlig stråling. Undersøkelsen gjøres utvendig på brystkassen ved hjelp av en mikrofon med gel på. Man kan da se et ultralydbilde av hjertet på en skjerm, og legen kan bedømme hjertets utseende og funksjon. I denne studien er vi interessert i ejectivesfraksjonen, det vil si hvor mye av blodet som fyller opp hjertet, som pumpes videre ved hvert hjerteslag.

3) 6 minutters gangtest

Dette er en test som undersøker din evne til fysisk aktivitet i hverdagen. Vi ber deg gå frem og tilbake i en korridor i 6 minutter, og ser hvor mange meter du klarer å gå på den tiden.

4) Livskvalitet

Dette er et spørreskjema på norsk som skal beskrive hvordan du har det. Vi bruker et skjema som heter SF-36, og består av 36 spørsmål. Det brukes i mange studier og ved forskjellige helseproblemer. Det kartlegger både din fysiske helse og hvordan du mestrer utfordringene.

Mulige fordeler og ulemper med å delta

Deltakelse vil gi en mer fullstendig undersøkelse ved din neste pacemakerkontroll. Det vil ta ca 1 time mer, og du må gi en blodprøve. Hvis du tilbys å delta i oppfølgingsstudien, vil det bli to ekstra legebesøk. Fordelen da er at du får prøve en annen innstilling av pacemakeren, og kan velge hvilken du vil fortsette med.

Hvem kan delta?

Du kan delta om du er over 18 år og har kronisk flimmerpuls som er behandlet med kateterablasjon ("brenning") og pacemaker. Du bør ikke ha hatt hjerteinfarkt eller hjerteoperasjon i det siste halvåret. Du bør heller ikke ha alvorlig eller ustabil hjertesvikt, klaffefeil, alt for høyt blodtrykk eller betydelig lunge-, nyre-, stoffskifte- eller svulstsykdom. Du bør ikke ha problemer med å gå.

Hva skjer med prøveresultatene og informasjonen om deg?

Alle undersøkelser gjennomføres ved Arytmisenteret ved Oslo Universitetssykehus, Ullevål. Ansvarlig for prosjektet er professor Knut Gjesdal. Om vi finner ut noe som du eller din fastlege bør få kjennskap til, kommer vi til å informere om det. Personopplysninger som samles inn, og resultatene av undersøkelsene vil bli behandlet utan navn, fødselsdata eller andre opplysninger som kan vise din identitet. En kode knytter deg til dine opplysninger og prøveresultater gjennom en navneliste. Det er bare offentlig godkjent helsepersonell med tilknytning til prosjektet som har adgang til navnelisten og som kan kople informasjonen til deg. Opplysningene kommer bare til å oppbevares til studien er ferdig, senest til desember 2015. Du har rett til innsyn i opplysningene som lagres om deg, til å kreve eventuelle feil rettet opp. Dersom du trekker deg fra studien kan du kreve at opplysningene slettes. Det kommer ikke til å være mulig å identifisere deg i resultatene fra studien når de publiseres. Forsøkspersoner er som pasienter ellers, dekket av forsikringsordningene ved Oslo Universitetssykehus.

Biobank

Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Professor Knut Gjesdal er ansvarlig for biobanken. Biobanken planlegges å vare til 2015. Etter dette vil materiale og opplysninger bli ødelagt etter interne retningslinjer.

Frivillig deltakelse

Det er frivillig å delta i studien. Om du deltar eller ikke, vil ikke få konsekvenser for din videre behandling. Dersom du ønsker å delta, undertegner du samtykkeerklæringen på siste side. Om du nå sier ja til å delta, kan du likevel senere trekke tilbake ditt samtykke uten at det påvirker din øvrige behandling. Dersom du har spørsmål til studien, kan du kontakte professor Knut Gjesdal, tlf 2211 9448.

DELTAKERSAMTYKKE

For studien

”Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmes ved hjelp av BNP-måling?”

Jeg er villig til å delta i studien

.....

(Underskrift av projektdeltaker, dato)

Jeg bekrefter at jeg har gitt informasjon om studien

.....

(Underskrift, rolle i studien, dato)

8396138435

Identitetsnummer

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|



ARYTMISENTERET ULLEVÅL SYKEHUS

Spørreskjema om helse

Vennligst skriv inn dato for utfylling av skjemaet

| | | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|--|--|
| | | . | | | . | | |
|--|--|---|--|--|---|--|--|

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

SF-36

Dette spørreskjemaet handler om hvordan du ser på din egen helse. Disse opplysningene vil hjelpe oss til å få vite hvordan du har det og hvordan du er i stand til å utføre dine daglige gjøremål.

Hvert spørsmål skal besvares ved å sette en ring rundt det tallet som passer best for deg. Hvis du er usikker på hva du skal svare, vennligst svar så godt du kan.

1. Stort sett, vil du si at din helse er:

(sett ring rundt et tall)

| | |
|-----------|---|
| Utmerket | 1 |
| Meget god | 2 |
| God | 3 |
| Nokså god | 4 |
| Dårlig | 5 |

2. Sammenlignet med for ett år siden, hvordan vil du si at din helse stort sett er nå?

(sett ring rundt et tall)

| | |
|--|---|
| Mye bedre nå enn for ett år siden | 1 |
| Litt bedre nå enn for ett år siden | 2 |
| Omtrent det samme som for ett år siden | 3 |
| Litt dårligere nå enn for ett år siden | 4 |
| Mye dårligere nå enn for ett år siden | 5 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

3. De neste spørsmålene handler om aktiviteter som du kanskje utfører i løpet av en vanlig dag.

Er din helse slik at den begrenser deg i utførelsen av disse aktivitetene nå?

Hvis ja, hvor mye?

(sett ring rundt et tall på hver linje)

| AKTIVITETER | Ja, begrenser meg mye | Ja, begrenser meg litt | Nei, begrenser meg ikke i det hele tatt |
|---|-----------------------------|------------------------------|---|
| a. Anstrengende aktiviteter som å løpe, løfte tunge gjenstander, delta i anstrengende idrett. | 1 | 2 | 3 |
| b. Moderate aktiviteter som å flytte et bord, å støvsuge, gå en tur eller drive med hagearbeid. | 1 | 2 | 3 |
| c. Løfte eller bære en handlekurv. | 1 | 2 | 3 |
| d. Gå opp trappen flere etasjer. | 1 | 2 | 3 |
| e. Gå opp trappen en etasje. | 1 | 2 | 3 |
| f. Bøye deg eller sitte på huk. | 1 | 2 | 3 |
| g. Gå mer enn to kilometer. | 1 | 2 | 3 |
| h. Gå noen hundre meter. | 1 | 2 | 3 |
| i. Gå hundre meter. | 1 | 2 | 3 |
| j. Vaske deg eller kle på deg. | 1 | 2 | 3 |

4. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt noen av følgende problemer i ditt arbeid eller i andre av dine daglige gjøremål på grunn av din fysiske helse?

(sett ring rundt et tall på hver linje)

| | Ja | Nei |
|--|----|-----|
| a. Har du <u>redusert tiden</u> du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter. | 1 | 2 |
| b. Har du <u>utrettet mindre</u> enn du hadde ønsket | 1 | 2 |
| c. Har du vært hindret i å utføre <u>visse typer</u> arbeid eller andre aktiviteter | 1 | 2 |
| d. Har du hatt <u>vanskeligheter</u> med å gjennomføre arbeidet ditt eller andre aktiviteter (f. eks. fordi det krevde ekstra anstrengelser) | 1 | 2 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

5. I løpet av de siste 4 ukene, har du hatt følelsesmessige problemer som har ført til vanskeligheter i ditt arbeid eller andre aktiviteter (f.eks. fordi du har følt deg deprimert eller engstelig)? (sett ring rundt et tall på hver linje)

| | Ja | Nei |
|--|----|-----|
| a. Har du <u>redusert tiden</u> du har brukt på arbeidet ditt eller andre aktiviteter. | 1 | 2 |
| b. Har du <u>utrettet mindre</u> enn du hadde ønsket | 1 | 2 |
| c. Har du ikke arbeidet eller utført andre aktiviteter like <u>nøye</u> som vanlig | 1 | 2 |

6. I løpet av de siste 4 ukene, i hvilken grad har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer hatt innvirkning på din vanlige sosiale omgang med familie, venner, naboer eller foreninger? (sett ring rundt et tall)

| | |
|----------------------|---|
| Ikke i det hele tatt | 1 |
| Litt | 2 |
| En del | 3 |
| Mye | 4 |
| Svært mye | 5 |

7. Hvor sterke kroppslige smerter har du hatt i løpet av de siste 4 ukene? (sett ring rundt et tall)

| | |
|--------------|---|
| Ingen | 1 |
| Meget svake | 2 |
| Svake | 3 |
| Moderate | 4 |
| Sterke | 5 |
| Meget sterke | 6 |

8. I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye har smerter påvirket ditt vanlige arbeid (gjelder både arbeid utenfor hjemmet og husarbeid)? (sett ring rundt et tall)

| | |
|----------------------|---|
| Ikke i det hele tatt | 1 |
| Litt | 2 |
| En del | 3 |
| Mye | 4 |
| Svært mye | 5 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

9. De neste spørsmålene handler om hvordan du har følt deg og hvordan du har hatt det de siste 4 ukene. For hvert spørsmål, vennligst velg det svaralternativet som best beskriver hvordan du har hatt det. Hvor ofte i løpet av de siste 4 ukene har du:

(sett ring rundt et tall på hver linje)

| | Hele tiden | Nesten hele tiden | Mye av tiden | En del av tiden | Litt av tiden | Ikke i hele tatt |
|---|------------|-------------------|--------------|-----------------|---------------|------------------|
| a. Følt deg full av tiltakslyst? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| b. Følt deg veldig nervøs? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| c. Vært så langt nede at ingenting har kunnet muntre deg opp? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| d. Følt deg rolig og harmonisk? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| e. Hatt mye overskudd? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| f. Følt deg nedfor og trist? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| g. Følt deg sliten? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| h. Følt deg glad? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| i. Følt deg trett? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|
| | | | | | |
|--|--|--|--|--|--|

10. I løpet av de siste 4 ukene, hvor mye av tiden har din fysiske helse eller følelsesmessige problemer påvirket din sosiale omgang (som det å besøke venner, slektninger osv.)? (sett ring rundt et tall)

| | |
|----------------------|---|
| Hele tiden | 1 |
| Nesten hele tiden | 2 |
| En del av tiden | 3 |
| Litt av tiden | 4 |
| Ikke i det hele tatt | 5 |

11. Hvor RIKTIG eller GAL er hver av de følgende påstandene for deg?

(sett ring rundt et tall på hver linje)

| | Helt riktig | Delvis riktig | Vet ikke | Delvis gal | Helt gal |
|---|-------------|---------------|----------|------------|----------|
| a. Det virker som om jeg blir litt lettere syk enn andre. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| b. Jeg er like frisk som de fleste jeg kjenner. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| c. Jeg forventer at min helse vil bli dårligere. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| d. Min helse er utmerket. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

MEDISINSK OG HELSEFAGLIG FORSKNING

INTERNKONTROLL OG FORANKRING AV FORSKNINGSANSVAR (OBLIGATORISK)

Til: Knut Gjesdal

Kopi:

Fra: Stab forskning, innovasjon og utdanning

Dato: 10. november 2010

Offentlighet: Ikke unntatt offentlighet

Sak: Internregistrering OUS vedr. forskningsprosjekt

Saksnummer ePhorte: 2010/24399

Forskningsprosjektet:

” Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrund av BNP? En pilotstudie.”

Viser til innsendt søknad om igangsetting av forskningsprosjekt ved Oslo universitetssykehus. Det følgende er den formelle interne forankringen av søknaden.

- Stab forskning, innovasjon og utdanning sikrer internkontrollen og ivaretar nødvendig forankring av foretakets forskningsansvar.

Oppfylld av følgende forutsetninger ligger til grunn for den interne forankringen av studien:

Seksjon for personvern og informasjonssikkerhet har vurdert studien og har følgende forutsetninger til den planlagte databehandlingen av personopplysninger / helseopplysninger:

1. Behandling av personopplysningene / helseopplysninger i studien skjer i samsvar med og innenfor det formål som er oppgitt i meldingen.
2. Studien må vurderes og godkjennes av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og eventuelle merknader må følges.
3. Vedlagte samtykke benyttes, inklusive markerte tillegg og endringer foretatt av personvernombudet og biobankrådgiver. Eventuelle fremtidige endringer som berører formålet, utvalget inkluderte eller databehandlingen må forevises personvernombudet før de tas i bruk.

4. Data lagres som oppgitt i meldingen. Kryssliste som kobler aidentifiserte data med personopplysninger lagres som angitt i meldingen og oppbevares separat på prosjektleders avlåste kontor på sykehuset.
5. Data slettes eller anonymiseres senest 31.12.2015 ved at krysslisten slettes og eventuelle andre identifikasjonsmuligheter i databasen fjernes.
6. Dersom formålet, utvalget av inkluderte eller databehandlingen endres må personvernombudet gis forhåndsinformasjon om dette.

Seksjon for biobank og registerstøtte har vurdert studien.

Følgende tekst må benyttes i samtykkeinformasjonen under punktet om biobank:

”Blodprøvene som blir tatt og informasjonen utledet av dette materialet vil bli lagret i en forskningsbiobank ved Oslo universitetssykehus. Hvis du sier ja til å delta i studien, gir du også samtykke til at det biologiske materialet og analyseresultater inngår i biobanken. Prosjektleder Knut Gjesdal er ansvarlig for biobanken. Biobanken planlegges å vare til 2015. Etter dette vil materiale og opplysninger bli ødelagt etter interne retningslinjer.”

Enhet for klinisk forskningsstøtte/GCP har vurdert studien til ikke å være klinisk utprøving av legemidler til mennesker, og studien er ikke søknadspliktig til Statens legemiddelverk.

Studien må vurderes og godkjennes av Regional komité for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk (REK), og eventuelle merknader må følges. Denne søknaden sendes inn via SPREK-portalen til REK.

REKs godkjenning sendes i retur til: sentral.godkjenning@rikshospitalet.no

Studien er registrert i sykehusets offentlig tilgjengelig database over forsknings- og kvalitetsstudier (ForPro).

Lykke til med studien!

Med vennlig hilsen

Mette B. Stinessen
Seniorrådgiver

Stab forskning, innovasjon og utdanning
Oslo universitetssykehus HF

Intern godkjenning – Oslo universitetssykehus:

For Medisinsk og Helsefaglig forskning, og Kvalitetssikring som omfatter mennesker og personrelatert humant biologisk materiale. Omfatter også pilotstudier og utprøvende behandling.

Utfyllt godkjenningsskjema m/vedlegg sendes: godkjenning@rikshospitalet.no

For hjelp ved utfylling av skjema; se **Retningslinjer: Intern godkjenning for Medisinsk og Helsefaglig forskning, og Kvalitetssikring**

Om forholdet til REK-søknader:

- Ekstern godkjenning av REK må søkes separat ved melding av studien i REKs elektroniske meldesystem SPREK
- Det anbefales at intern tilrådning foreligger før søknad sendes REK, men dette er ikke pålagt
- Interne godkjenninger (avdeling/forskningsutvalg, personvern, biobank, GCP), må imidlertid være gitt før prosjektet kan startes på Oslo universitetssykehus HF

| A. INFORMASJON OM SØKER OG STUDIENS NAVN OG FORMÅL | |
|--|---|
| 1 INFORMASJON OM SØKEREN (For studier som OUS er forskningsansvarlig for, må prosjektleder ha et formelt forhold til OUS, dvs. være ansatt eller via avtale være under instruksjonsmyndighet av OUS.) | |
| Navn og stilling: Professor Knut Gjesdal | Klinikk/avdeling hvor prosjektet gjennomføres: Hjertemedisinsk avdeling, Oslo Universitetssykehus, Ullevål |
| Telefonnummer: 22119448 | E-postadresse: knut.gjesdal@medisin.uio.no |
| 2 PROSJEKTETS NAVN / TITTEL | |
| Kan optimal pacemakerfrekvens beståmmas på bakgrunn av BNP? En pilotstudie. | |
| 3 BESKRIV FORMÅLET (HOVEDMÅL OG DELMÅL VED PROSJEKTET) | |
| Huvudmål med studien är att undersöka om BNP kan användas som objektiv parameter för att identifiera optimal frekvensinställning för pacemaker. Detta önskas undersökas genom att studera relation mellan BNP i plasma, hjärtats kontraktion beskrivet som ejektionsfraktion (EF%), fysisk funktion testat med 6 minuters gångtest och självrapporterad funktion genom det generella Quality of Life-schemat SF-36 hos en homogen grupp stabila pacemakerpatienter. | |
| 4 PROSJEKTBESKRIVELSE, kort (bakgrunn, metoder, anvendte metoder, evt. preliminnære resultater). Praktisk info: Hvilke pasienter/personer (antall) skal inkluderes, inklusjonsperiode (spesielt rekrutteringstid der avdelingen er involvert), fra hvor, på hvilken måte, av hvem, behov for innsats fra OUS-ansatte osv. | |
| Bakgrunn I pacemakerbehandling kan hjertefrekvensen programmeras. Generellt råder oppfatningen att ett mindre sjukt hjärta kan ge stor slagvolym och därmed klarar lägre vilofrekvens medan ett sviktande hjärta kräver snabbare vilofrekvens. För långsam stimulering kan ge asteni/trötthet men för snabb stimulering ger ineffektiv hjärtfunktion. Objektiva mått på vad som är optimal frekvens saknas. BNP, Brain Natriuretic Peptide, är ett hormon med huvudsaklig syntes och frigöring i hjärta. Sträckning av myokard stimulerar sekretion. Mängden BNP mäts indirekt som NT-proBNP. BNP används i klinisk praxis som en del av hjärtsviktsdiagnostik. Mellan grupper av patienter skiljer BNP mellan optimal och suboptimal pacing men det är okänt om mätning av BNP kan användas på individnivå. | |
| Metod Del A är en tvärsnittsstudie där patientgruppen vid en pacemakerkontroll för sin standardinställning även registreras i det som utgör studiens baseline: Undersökning av NT-proBNP i blod via venpunktion, ekokardiografi med mätning av EF%, 6-minuters gångtest och ifyllnad av SF-36 för värdering av subjektiv upplevelse. Del B omfattar en pilotstudie av de tio patienter med högst NT-proBNP i tvärsnittsstudien i Del A. Hypotesen är att snabbare pacing är gynnsamt för denna subgrupp, som får en frekvensjustering på 80 slag/minut under en period på 3 | |

veckors tid. Därefter undersöks parametrar i baseline på nytt. Vid signifikant reduktion av NT-proBNP och förbättring av EF%, gångfunktion eller QoL planeras en vidare studie som dock inte omfattas av denna söknad. Den vidare studien inbjuder hela studiepopulationen och omfattar 3 interventionsperioder där frekvenserna 60, 75 och 85 slag per minut randomiseras i följd.

Patienter

Trettio lämpliga patienter rekryteras från vår patientpopulation i det godkända Atrieflimmerregistret, där patienten givit tillstånd till att kontaktas för erbjudande om projektdeltagelse. De ska ha enkammar pacing >95%. Lämpliga patienter är homogena i avseende vilket hjärtrum som stimuleras, men har spridning i ejektionsfraktion och vidare förväntad optimal pacing. En sådan grupp är patienter med permanent atrieflimmer och symptom på reducerad hjärtfunktion som behandlats med ett iatrogen AV-blockage via kateterablation och därefter implanterade med pacemaker. Denna grupp har enkammar pacing och saknar störningar från flimrande atrium kombinerat med att hjärtfrekvensen är regelbunden, vilket underlättar mätning av ejektionsfraktion. I den eventuella del B inkluderas tio patienter med högt BNP för att undersökas vidare. Utöver dessa krav bör patienterna vara kliniskt stabila, mentalt adekvata och kapabla till informerat samtycke.

Praktisk information

Pilotstudien kräver små resurser från personalen. Testdagar ersätter rutinkontroll och så väl rutin-ekoundersökning som gångtest är snabbare att utföra. NT-proBNP är stabil (SD 15% i upprepade mätningar) och endast tio patienter behövs för att detektera en genomsnittlig förändring på 20% av NT-proBNP. Önskvärt är därmed att studiens Del A inkluderar trettio patienter för att få tio patienter i övre EF%-tertil som kan testas vidare med snabbare pacing i Del B.

| | | | | |
|---|--|---|---|--|
| Forskerinitiert prosjekt <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei | Rent OUS-prosjekt <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei | Multisenterstudie ledet av OUS <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei | Multisenterstudie ledet eksternt <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei | Oppdragsforskning <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei Hvis Ja se pkt. B xi) |
|---|--|---|---|--|

5 EMNEORD (max 5) FOR PROSJEKTET, FRA HEALTH RESEARCH CLASSIFICATION SYSTEM

NT-proBNP, pacemaker, heart rate

6 PROSJEKTPERIODE

(fra start rekruttering til og med publisering og eventuelt oppbevaring av opplysninger og / eller biologisk materiale deretter)

| | |
|----------------------------|--------------------------|
| Oppstart: November 2010 | Avslutning: Juni 2012 |
|----------------------------|--------------------------|

**Del B avklarer hva som videre skal fylles ut
Selv om prosjektet er del av tematisk konsesjon eller kvalitetsregister
må intern og ekstern godkjenning gjennomføres**

B. AVKLARING PÅ BEHOV FOR FORMALISERING

| | | |
|---|--|--|
| <p>i) Er prosjektet intern kvalitetssikring? (jmf. § 26 i Helsepersonelloven)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, fyll kun ut del C og pkt. E 14</p> | <p>ii) Er prosjektet kvalitetsstudie?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, skjemaet fylles ut, men kun intern godkjenning er nødvendig. Personvernombudets tilrådning gir den formelle godkjenning</p> | <p>iii) Er prosjektet forskning?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei</p> <p>Fyll ut relevante deler av skjemaet. Intern og ekstern godkjenning er nødvendig</p> |
| <p>iv) Brukes personopplysninger, inkludert kodede?</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, fyll ut del C i dette skjema</p> | <p>v) Er prosjektet klinisk forsøk? <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei</p> <p>Vil forsøkspersoner prospektivt bli inkludert til én behandlingsgruppe eller til sammenlignede grupper for å undersøke effekten av helserelaterte og/eller legemiddelrelaterte endepunkt? (Gjelder alle randomiseringsstudier)</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, må prosjektet registreres i Clinicaltrials.gov Protocol Registration System. Ved forskerinitierte prosjekt registrerer prosjektleder, kontakt Stab forskning og utvikling for tilgang (e-post: post.forskning@ous-hf.no). Ved oppdragsforskning vil vanligvis sponsor registrere</p> <p>Er studien en observasjonsstudie? <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>I økende grad vil tidsskriftene også kreve at observasjonsstudier registreres i i Clinicaltrials.gov Protocol Registration System</p> | |
| <p>vi) Innebarer prosjektet klinisk utprøving av legemidler til mennesker, inkludert sammenligning av eksisterende behandlingsregimer?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, må søknad til Statens legemiddelverk sendes etter intern godkjenning er gitt (hvis ikke sponsor/oppdragsgiver gjør det) <u>Legemiddelstudier krever også egen forsikring</u></p> <p>Kontaktopplysninger på sponsor: Navn: Adresse:</p> | <p>vii) Ønskes rådgivning i Good Clinical Practice (GCP) eller monitorering?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Krysses det av for Ja her vil din forespørsel vurderes og du vil motta en tilbakemelding på dette</p> <p>(Det er pålagt å følge retningslinjene for Good Clinical Practice ved legemiddelstudier)</p> | <p>viii) Omfatter prosjektet klinisk utprøving av medisinsk utstyr?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, må melding sendes til Helsedirektoratet</p> <p>Involverer prosjektet utprøving av medisinskteknisk utstyr?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, må Medisinskteknisk avdeling kontaktes før utstyret tas i bruk</p> |
| <p>ix) Brukes biologisk materiale, inkludert tilleggsprøver og tilleggsanalyser? <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, fyll ut del D i dette skjema</p> | <p>x) Omfatter prosjektet også dyreforsøk?</p> <p><input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, må kopi av godkjenning ved ansvarshavende for forsøksdyravdelingen fremlegges</p> | |
| <p>xi) Skal det inngås kontrakter med eksterne enheter i forbindelse med prosjektet? <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nei</p> <p>Dersom Ja, og den eksterne enhet er en industriell enhet, må Medinnova kontaktes Dersom Ja og den eksterne enhet er en forskningsinstitusjon, må Seksjon for Forskningsadministrasjon kontaktes (e-post: forskningsstotte@rikshospitalet.no)</p> | | |

C. MELDING OM BRUK AV PERSONOPPLYSNINGER

(for forskningsstudier, kvalitetssikringsstudier, kvalitetssikring og annen aktivitet som medfører behandling/bruk av personopplysninger, inkl. aidentifiserte/kodede opplysninger)

7 RETSLIG GRUNNLAG FOR BEHANDLING AV PERSONOPPLYSNINGENE¹

7.1 Samtykke

Skal det innhentes skriftlig samtykke fra den registrerte? ☒ Ja ☐ Nei

Hvis nei, begrunn hvorfor:

Skal det innhentes skriftlig samtykke fra andre enn den registrerte? ☐ Ja ☒ Nei

Hvis ja, av hvem?

Hvis barn inkluderes, angi alder

Skal det søkes om unntak fra taushetsplikt? ☐ Ja ☒ Nei

ELLER

7.2 Intern kvalitetssikring av pasientbehandling, jmf Helsepersonelloven § 26

☐ Ja, prosjektet oppfyller Helsepersonelloven § 26

Opplysningene må være slettet eller anonymisert før eventuell publisering av resultater. Må publiseres som kvalitetssikring, ikke som forskning. Det kreves ikke samtykke. Personopplysningsloven § 33, 4. ledd gir unntak for konsesjon, men krever melding.

Det er ikke krav til samtykke, men pasienter som har reservert seg mot slik bruk av opplysningene skal respekteres.

ELLER

7.3 Annet som hjemler melding, angi årsak/hjemmel:

8 SLETTING/ANONYMISERING

Angi tidspunkt for sletting/anonymisering av data: Juni 2015

Beskriv hvordan data vil bli slettet/anonymisert: Makulering av kodlista

9 DETALJER OM PROSJEKTETS INFORMASJONSBEHANDLING

Følgende ansvar gjelder ifm innsamling, registrering og bruk av personopplysninger:

- opplysningene skal være tilstrekkelige og relevante i forhold til formålet med den planlagte databehandling
- opplysningene skal være korrekte og oppdaterte

9.1 Type personopplysninger databehandlingen / prosjektet skal omfatte:

9.1.1

Hvis det benyttes kobling mot forskriftsregulerte registre (som for eksempel fødselsregister, krefregister, dødsårsaksregister, eller interne konsesjonsbelagte registre) angi hvilke registre:

Angi totalt antall inkluderte:

Ved multisenterstudie, hvor mange inkluderte fra OUS:

30

9.1.2 Ikke-sensitive personopplysninger

Identifikasjonsopplysninger

- ☒ Navn, adresse, fødselsdato
- ☒ Fødselsnummer (11 siffer)
- ☐ Fingeravtrykk, iris
- ☐ Annet:

Opplysninger om tredjepersoner (familie/slekting)

- ☐ Navn, adresse, fødselsdato
- ☐ Fødselsnummer (11 siffer)
- ☐ Annet:

Adferdsopplysninger

- ☐ Loggføring av adferd
- ☐ Preferanser (ønsker, behov og lignende)
- ☐ Annet:

9.1.3 Sensitive personopplysninger (jf. personopplysningsloven § 2 nr. 8)

Prosjektet omfatter opplysninger om

- ☐ rasemessig eller etnisk bakgrunn, eller politisk, filosofisk eller religiøs oppfatning
- ☐ at en person har vært mistenkt, siktet, tiltalt eller dømt for en straffbar handling
- ☒ helseforhold
- ☐ seksuelle forhold
- ☐ fagforeningstilhørighet

Presiser nærmere: SF-36 för kartläggning av fysisk och mental hälsa innan intervention och efter intervention

Behandles spesielt inngripende opplysninger, i så fall hvilke?

¹ Som hovedregel skal informert samtykke innhentes.

Informasjonsbehandlingen omfatter opplysninger om (beskriv også eventuell kontrollgruppe):

- ☐ Ansatte i egen virksomhet
 ☐ Elever/studerende/ barnehagebarn
 ☒ Pasienter ved OUS
 ☐ Tilfeldig utvalgte
- ☐ Adgangskontrollerte
 ☐ Medlemmer
 ☐ Pårørende
 ☐ Seleksjonsutvalgte
- ☐ Friske frivillige
 ☐ Pasienter ved andre sykehus/institusjoner
 ☐ Andre

9.3 Innsamling av opplysningene

☒ Manuelt ☐ Elektronisk (bilde og tekst) ☐ Videoopptak ☐ Lydopptak ☐ Annet (beskriv hvordan):

Hvor innhentes personopplysningene fra?

☒ Fra den registrerte selv

☐ Annet (beskriv hvor fra):

| | |
|--|---|
| Hvordan oppnås kontakt med de som skal inkluderes? | Patienter från Atrieflimmerregistret kontaktas manuellt |
|--|---|

Hvis innsamling av personopplysninger skal gjøres fra andre virksomheter, hvordan skal dette gjennomføres?

Blir personopplysningene gjort tilgjengelige/utlevert til andre virksomheter?

- ☐
- Ja
- ☒
- Nei

Oppgi mottakeres navn og adresse:

Er virksomheten innenfor EU/EØS? ☐ Ja ☐ Nei

Vil den eksterne virksomheten brukes som ressurs/laboratorium/annet for denne studien? ☐ Ja ☐ Nei

Vil mottakeren ha eget formål/studie? ☐ Ja ☐ Nei

☐ Informasjon med navn, fødselsnummer eller annet som entydig angir det enkelte individ

☐ Anonymisert informasjon

☐ Avidentifisert informasjon. Forklar i så fall hvordan kryssreferanseliste beskyttes dersom dette ikke er likt som i pkt. 9.6:

☐ Personlig overlevering

☐ CD sendt med rekommandert post

☐ Registreres på sikret web-side hos mottaker

☐ Legges ut på sikret område for nedlasting av mottaker

☐ Annet Nærmere beskrivelse:

9.5 Lagring og behandling av opplysninger
NB! Lagring ut over de angitte i meldingen krever først remelding til Personvernombudet

Hvordan lagres opplysningene?

- ☒ Forskningsserver på Ullevål
- ☐ Kvalitetssikringsserver på Ullevål
- ☐ Forskningsserver på Aker
- ☐ Forskningsserver på Rikshospitalet
 - ☐ O:Forskning
 - ☐ Forskernett
 - ☐ MEDinsight
- ☐ På frittstående PC (PC uten tilkobling til nettverk). Forklar hvordan denne sikres mot uvedkommende:
- ☒ På papir. Forklar hvordan dette sikres mot uvedkommende: I patientens journalmapp
- ☐ På video, tape eller annet opptak. Beskriv hvordan dette er sikret og om personen kan identifiseres:
- ☐ Annet (for eksempel andre virksomheters nettverk). Forklar:

9.6 Gjenfinning av opplysningene

Hvordan gjenfinnes opplysningene? (Bruk av direkte identifisering som fødselsnummer og navn skal forsøkes unngått)

- ☐ Opplysningene lagres med navn, fødselsnummer eller annet som entydig angir det enkelte individ
- ☒ Opplysningene lagres avidentifisert (ved bruk av krysslister, kodelister, løpenummer eller lignende)

Hvordan er krysslister/kodelister beskyttet/lagret? Forklar:

D. BRUK AV HUMANT BIOLOGISK MATERIALE

10 BIOBANK

Medfører prosjektet bruk av humant, biologisk materiale?

☒ Ja ☐ Nei

Dersom ja:

Benyttes en allerede eksisterende biobank?

☐ Ja ☒ Nei

Hvis ja, angi

- ☐ tematisk forskningsbiobank (basert på bredt samtykke) *
- ☐ spesifikk forskningsbiobank (basert på samtykke til et spesifikt prosjekt)
- ☐ generell biobank (legemiddelselskap som ansvarshavende)
- ☐ diagnostisk biobank
- ☐ behandlingsbiobank

* Om prosjektet skal benytte seg av materiale fra en tematisk forskningsbiobank må det innhentes godkjenning fra prosjektleder av denne (se pkt. E 13)

Navn på biobank:

Biobankregisternr.:

Opprettes forskningsbiobanken som en ny spesifikk biobank?

☐ Ja ☐ Nei

Opprettes forskningsbiobanken som en ny tematisk biobank?

☐ Ja ☐ Nei

Ansvarshavende person for forskningsprosjektets biobank

(Helseforskningsloven § 26):

Forskningsbiobankens navn:

Forskningsbiobankens innhold (vev, blod og lignende) og antall inkluderte:

Frusen plasma. 30 inkluderte.

Gjøres genetiske undersøkelser som har diagnostiske, prediktive eller behandlingsmessige konsekvenser for deltakeren?

☐ Ja ☒ Nei

Er genetiske opplysninger tenkt tilbakeført til deltakeren?

☐ Ja ☒ Nei

Hvis Ja se pkt. E 12, må være godkjent hos avd. for Medisinsk genetikk

Angi planlagt innsamlingsperiode og tidspunkt for opphør av biobanken:

Hva skjer med biobankmaterialet:

- ☒ Materialet oppbevares etter prosjektslutt, til år: 2015
- ☐ Materialet destrueres fortløpende i prosjektet
- ☐ Materialet destrueres ved prosjektavslutning
- ☐ Materialet føres tilbake til eksisterende biobank
- ☐ Materialet overføres til annen biobank Hvilken:

☐ Skal biobankmateriale overføres til annen institusjon? Hvilken:

☐ Skal biobankmateriale overføres til institusjon utenfor EU/EØS? Hvilken:

Annet:

11 RETTSLIG GRUNNLAG FOR BEHANDLING AV BIOBANKMATERIALE²

Skal det innhentes skriftlig samtykke fra den inkluderte?

☒ Ja ☐ Nei

Hvis nei, begrunn hvorfor ikke:

Skal det innhentes skriftlig samtykke fra andre enn den inkluderte?

☐ Ja ☒ Nei

Hvis ja, fra hvem?

Hvis barn inkluderes, angi alder:

Skal det søkes om unntak fra samtykke?

☐ Ja ☒ Nei

² Som hovedregel skal informert samtykke innhentes.

E. GODKJENNING OG LOKAL FORANKRING

12 BIOLOGISK MATERIALE, JOURNALINFORMASJON OG/ELLER SAMARBEID FRA ANDRE AVDELINGER (interne/eksterne) Dersom annen avdeling enn initierende forutsettes å bruke ressurser, må avdelingsleder (N3-nivå) bekrefte at studien kan gjennomføres. Dette gjelder slik som å sende ut invitasjoner til deltagelse, ha oversikt over hvem som er inkludert, prøvetaking, oppslag i journal for innhenting av opplysninger og tid for samtaler/intervju. Både prøvetaking og intervjuer griper inn i avdelingens rutiner og ansvar, og må være godtatt.

| Type og mengde biologisk materiale | Type journalinformasjon | Type samarbeid fra angitt avdeling | Signatur avdelingsleder (elektronisk sendt fra vedkommendes e-post er tilstrekkelig) |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------------------|--|
| | | | |
| | | | |

13 VED BRUK AV EKSISTERENDE TEMATISK BIOBANK/REGISTER SKAL DET FORELIGGE GODKJENNING FRA PROSJEKTLEDER AV DENNE

Prosjektleder av tematisk biobank/register:

Dato:

Sykehusets forskningsinstruks lest:

Sign. prosjektleder av tematisk biobank/register
(elektronisk sendt fra vedkommendes e-post er tilstrekkelig)

14 PROSJEKTLEDER, AVDELINGSLEDER OG FORSKNINGSLEDER I KLINIKKEN

| Prosjektleder | Avdelingsleder (N3-nivå) | Forskningsleder i klinikken (ikke nødvendig ved kvalitetssikring) |
|---|--|--|
| Dato: | Godkjent dato: | Godkjent dato: |
| Sykehusets forskningsinstruks og forskningsprosedyre er lest: | | |
| Sign. prosjektleder (elektronisk sendt fra vedkommendes e-post er tilstrekkelig) | Sign. avdelingsleder (elektronisk sendt fra vedkommendes e-post er tilstrekkelig) | Sign. forskningsleder (elektronisk sendt fra vedkommendes e-post er tilstrekkelig) |
| Forskningsinstruks og forskningsprosedyre finnes i eHåndboken: - Forskningsinstruks | Avdelingsleder vurderer: <ul style="list-style-type: none">Ønsker avdelingen å delta med sine pasienter?Har avdelingen ressurser/pasienter/medarbeidere nok?Er økonomien tilfredsstillende?Er oppdraget medisinsk interessant?Har studien adekvat veiledning? | Forskningsleder vurderer: <ul style="list-style-type: none">Er oppdraget medisinsk interessant?Er det pasientgrunnlag å avse?Medfører gjennomføring noen former for interessekonflikter?Er det faglige opplegget tilfredsstillende?Er den faglige rådgivningen tilfredsstillende?Er statistiker/epidemiolog kontaktet? |

Utfylt skjema sendes til:
godkjenning@rikshospitalet.no

Vedlegg – kryss av:

- ☒ PROTOKOLL
☒ PASIENTINFORMASJON / SAMTYKKEERKLÆRING
☒ SPØRRESKJEMA / INTERVJUGUIDE
☐ VED LEGEMIDDELSTUDIE – LEGG OGSÅ VED MELDESKJEMA TIL SLV

Saken kan ikke behandles hvis relevante vedlegg mangler



UNIVERSITETET I OSLO

DET MEDISINSKE FAKULTET

Professor Knut Gjesdal
Oslo universitetssykehus Ullevål
0407 Oslo

**Regional komité for medisinsk og helsefaglig
forskningsetikk sør-øst D (REK sør-øst D)**

Postboks 1130 Blindern
NO-0318 Oslo

Telefon: 22 85 05 93

Dato: 14.02.11

Deres ref.:

Vår ref.: 2010/3240-1

E-post: post@helseforskning.etikkom.no

Nettadresse: <http://helseforskning.etikkom.no>

2010/3240-1 Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrunn av BNP?

Vi viser til søknad av 14.12.10 for det ovenfor nevnte forskningsprosjekt. Søknaden ble behandlet i komiteens møte 20.01.11.

Prosjektleder er professor Knut Gjesdal.

Forskningsansvarlig er Oslo universitetssykehus ved øverste administrative ledelse.

Prosjekttema:

Hensikten med studien er å undersøke om Brain Natriuretic Peptide (BNP) kan anvendes som objektiv parameter for å identifisere optimal frekvensinnstilling for pacemaker. Dette skal undersøkes ved å studere BNP i plasma, hjertets kontraksjon beskrevet som ejeksjonsfraksjon (EF %), fysisk funksjon testet med 6 minutters gåtest og selvrappportert funksjon ved hjelp av skjemaet Quality of Life, SF-36, hos en homogen gruppe pacemakerpasienter. Det skal inkluderes totalt 30 pasienter i studien. Det søkes om opprettelse av en spesifikk forskningsbiobank for oppbevaring av biologisk materialet.

Vedtak

Komiteen har vurdert søknaden og godkjenner prosjektet med hjemmel i helseforskningsloven § 10. det knytter seg imidlertid vilkår til godkjenningen som må oppfylles før prosjektet settes i gang.

I tillegg til vilkår som fremkommer av dette vedtaket er tillatelsen gitt under forutsetning av at prosjektet gjennomføres slik det er beskrevet i søknaden, protokollen og de bestemmelser som følger av helseforskningsloven med forskrifter.

Godkjenningen omfatter:

- Tillatelse til å opprette forskningsprosjekt, helseforskningsloven § 10.
- Tillatelse til å opprette forskningsbiobank, helseforskningsloven § 25.

Vilkår vedrørende forskningsbiobank:

I søknadsskjemaets punkt 2E er det oppgitt at det biologiske materialet som samles inn i prosjektet skal inngå i en eksisterende klinisk biobank. Komiteen påpeker at det må opprettes en egen forskningsbiobank i prosjektet fordi det biologiske materialet også skal benyttes til forskning.

Komiteen godkjenner opprettelse av forskningsbiobank. Melding om godkjenningen er sendt til Biobankregisteret.

- Forskningsbiobankens ansvarshavende er administrerende direktør ved Oslo universitetssykehus eller den denne delegerer dette ansvaret til.
- Forskningsbiobankens navn er *"Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmes på bakgrunn av BNP?"*

Vilkår vedrørende informasjonssikkerhet:

I søknadens punkt 5a oppgis det at opplysningene som registreres i prosjektet skal oppbevares i direkte personidentifiserbar form. Komiteen godtar ikke dette og forutsetter at data oppbevares i aidentifisert form i en egen forskningsfil. Det vil si at opplysningene oppbevares uten direkte personidentifiserbare parametre, men hvor man kan finne tilbake til den personen opplysningen stammer fra ved hjelp av en nøkkel eller kode. Nøkkelen skal oppbevares adskilt fra forskningsfilen.

Forskningsprosjektets data skal oppbevares forsvarlig, se personopplysningsforskriften kapittel 2, og Helsedirektoratets veileder for «Personvern og informasjonssikkerhet i forskningsprosjekter innenfor helse- og omsorgssektoren», <http://www.norsk-helsenett.no/informasjonssikkerhet/bransjenormen/Personvern%20og%20informasjonssikkerhet%20i%20forskningsprosjekter%20v1.pdf>

Tillatelsen gjelder til 31.12.2015. Av dokumentasjonshensyn skal opplysningene bevares til 31.12.2018. Opplysningene skal lagres aidentifisert i en nøkkel- og en opplysningsfil. De skal deretter anonymiseres eller slettes.

Prosjektet skal sende sluttmelding til REK Sør-Øst D, se helseforskningsloven § 12, senest 31.06.2016.

Komiteens vedtak kan påklages til Den nasjonale forskningsetiske komité for medisin og helsefag, jf. forvaltningsloven 28 flg. En eventuell klage sendes til REK Sør-Øst D. Klagefristen er tre uker fra mottak av dette brevet.

Med vennlig hilsen

Stein A. Evensen (sign.)
professor dr.med.
leder

Ingrid Middelthon
seniorrådgiver

Kopi:
Oslo universitetssykehus

Skjema: Prosjektgodkjenning

Sammendrag

1. Generelle opplysninger

a. Prosjekttittel

Prosjekttittel: Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrund av BNP?
Vitenskapelig tittel: Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrund av BNP?
Prosjektleder: Knut Gjesdal
Forskningsansvarlig: Oslo universitetssykehus Ullevål
Initiativtaker: Prosjektleder eller forskningsansvarlig (Bidragsforskning)
Norsk tittel: Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrund av BNP?
Vitenskapelig tittel: Kan optimal pacemakerfrekvens bestemmas på bakgrund av BNP?

b. Prosjektleder

| | |
|--------------------|--|
| Navn | Knut Gjesdal |
| Akademisk grad | professor dr med |
| Klinisk kompetanse | Spesialist i indremedisin og hjertesykdommer |
| Stilling | Professor |
| Hovedarbeidssted | Universitetet i Oslo |
| Arbeidsadresse | Oslo universitetssykehus Ullevål |
| Postnummer | 0407 |
| Sted | Oslo |
| Telefon | 22119448 |
| Mobiltelefon | |
| E-post adresse | knut.gjesdal@medisin.uio.no |

c. Forskningsansvarlig

| | |
|-----------------------------|---|
| Forskningsansvarlig er | Institusjon eller annen juridisk person |
| Institusjon/juridisk person | Oslo universitetssykehus Ullevål |
| Gateadresse/postboks | Kirkeveien 166 |

| | |
|----------------|-----------------------------|
| Postnummer | 0407 |
| Sted | Oslo |
| Kontaktperson | Knut Gjesdal |
| Stilling | Professor |
| Telefon | 22119448 |
| Mobiltelefon | 92633791 |
| E-post adresse | knut.gjesdal@medisin.uio.no |

d. Prosjektplassering

| | |
|--|---|
| Initiativtaker til prosjektet | Prosjektleder eller forskningsansvarlig (Bidragsforskning) |
| Utdanningsprosjekt/doktorgradsprosjekt | Nei |

e. Prosjektmedarbeidere

| | |
|-----------------------|--|
| Prosjektmedarbeider 1 | Ja |
| Navn | Karin Ingela Gustafsson |
| Stilling | Medicinstudent |
| Institusjon | Universitetet i Oslo, Medicinsk fakultet |
| Akademisk grad | Student |
| Prosjektrolle | Medarbeidere |

2. Prosjektopplysninger

a. Bakgrunn og formål

Prosjektleders prosjektomtale

Huvudmål med studien är att undersöka om BNP kan användas som objektiv parameter för att identifiera optimal frekvensinställning för pacemaker. Detta önskas undersökas genom att studera relation mellan BNP i plasma, hjärtats kontraktion beskrivet som ejektionsfraktion (EF%), fysisk funktion testat med 6 minuters gångtest och självrapporterad funktion genom det generella Quality of Life-schemat SF-36 hos en homogen grupp stabila pacemakerpatienter.

b. Forskningsdata

| | |
|-----------------------|----|
| Nye helseopplysninger | Ja |
|-----------------------|----|

| | |
|---|---|
| Spesifiser hvilke typer helseopplysninger | Självrappporterad funktion i Quality of Life-schema SF-36. Ejektionsfraktion mått med ekokardiografi. Fysisk funktion mått med 6 min gångtest. NT-proBNP venöst blod. |
| Humant biologisk materiale | Ja |
| Datainnsamling | Materialet skal samles inn i prosjektet |

c. Forskningsmetode

| | |
|----------------------|---|
| Prosjektet er | Kvantitativt |
| Intervensjon | Ja |
| Fysiske inngrep | Ja |
| Spesifiser | Justering av pacemakerfrekvens Ekokardiografi Venöst blodprov |
| Klinisk undersøkelse | Ja |
| Spørreskjema | Ja |

Faglig og vitenskapelig begrunnelse for valg av metode

Metode: Del A er en tversnittsstudie der pasientgruppen ved en pacemakerkontroll for sin standardinnstilling også registreres i det som utgjør studiens baseline. Undersøkning av NT-proBNP i blod via venepunktur, ekokardiografi med måtning av EF%, 6-minutters gangtest og ifyllnad av SF-36 for vurdering av subjektiv opplevelse. Del B omfatter en pilotstudie av de ti pasienter med høgst NT-proBNP i tversnittsstudien i Del A. Hypotesen er at snabbare pacing er gynnsamt for denna subgruppe, som får en frekvensjustering på 80 slag/minut under en periode på 3 veckors tid. Därefter undersöks parametrar i baseline på nytt. Vid signifikant reduktion av NT-proBNP och förbättring av EF%, gångfunktion eller QoL planeras en vidare studie som dock inte omfattas av denna söknad. Den vidare studien inbjuder hela studiepopulationen och omfatter 3 interventionsperioder där frekvenserna 60, 75 och 85 slag per minut randomiseras i följd. NT-proBNP: NT-proBNP är, i likhet med BNP, en klyvningsprodukt från pro-BNP. Klyvningen resulterar i att de två produkterna bildas i lika stor mängd. För mätning av NT-proBNP kan serum, EDTA-plasma eller heparinplasma användas. NT-proBNP visar även en hög grad av hållbarhet och stabilitet efter provtagning. Ekokardiografi: Lite invasiv undersökning för

kartläggning av hjärtats kontraktion via mätning av ejektionsfraktion som vidare relateras till patientens BNP i perioden. 6-minuters gångtest: Gångtest är en lämplig undersökning eftersom det testar en submaximal fysisk aktivitet som är mer lik vardaglig aktivitet än ett mer belastande maximalt fysiskt funktionstest. Gångtest har även visat hög reproducerbarhet och god korrelation med träningskapacitet och självrapporterad funktion. Testmetoden har visat sig lämplig för att dokumentera även små behandlingseffekter. Gångtest kan utföras under 6 eller 12 minuter. Vi väljer att utföra ett 6-minuters test då de två varianterna är likvärdiga med avseende på resultat men 6 minuters testet är mindre krävande för patienten och är mer likt vardagsaktivitet för patienter med begränsad funktion. Grad av uppmuntring standardiseras, undersökaren har inte kännedom om aktuell pacemakerinställning. SF-36 I del A får samtliga patienter efter instruktioner göra registreringen vid baseline. Den selekterade interventionsgruppen i Del B gör även registreringen efter intervention. Här registreras den subjektiva upplevelsen i slutet av interventionsperiod och vid den sista interventionsperioden får patienten ange vilken testperiod han eller hon föredrar. För att dokumentera självrapporterad funktion används formuläret SF-36 som består av 36 frågor och som använts i studier av många olika sjukdomstillstånd. Resultatet kartläggs som en profil med 8 skalor, där hälften beskriver fysisk hälsa och hälften mental hälsa. Skalorna för fysisk hälsa är fysisk funktion, fysisk roll, kroppslig smärta och generell hälsa. Skalorna för mental hälsa är vitalitet, social funktion, emotionell roll samt mental hälsa. Patienter: Trettio lämpliga patienter rekryteras från vår patientpopulation i det godkända Atrieflimmerregistret, där patienten givit tillstånd till att kontaktas för erbjudande om projektdeltagelse. De ska ha enkammar pacing >95%. Lämpliga patienter är homogena i avseende vilket hjärtrum som stimuleras, men har spridning i ejektionsfraktion och vidare förväntad optimal pacingfrekvens. En sådan grupp är patienter med permanent atrieflimmer och symptom på reducerad hjärtfunktion som behandlats med ett iatrogen AV-blockage via

kateterablation och därefter implanterade med pacemaker. Denna grupp har enkammar pacing och saknar störningar från flimrande atrium kombinerat med att hjärtfrekvensen är regelbunden, vilket underlättar mätning av ejektionsfraktion. I den eventuella del B inkluderas tio patienter med högt BNP för att undersökas vidare. Utöver dessa krav bör patienterna vara kliniskt stabila, mentalt adekvata och kapabla till informerat samtycke.

d. Utvalg

| | |
|-------------------------------|--|
| Pasienter/klienter | Ja |
| Specifiser hvilke pasienter | Patientpopulation från Pacemakerpolikliniken/Atrieflimmerregistret med permanent atrieflimmer och symptom på reducerad hjärtfunktion som behandlats med ett iatrogen AV-blockage via kateterablation och därefter implanterade med pacemaker. |
| Begrunn valg av pasientgruppe | Patientgruppen bör ha enkammar pacing >95% och vara homogena i avseende vilket hjärtrum som stimuleras, men ha spridning i ejektionsfraktion och förväntad optimal pacing. En homogen patientgruppe reducerar antal patienter som behövs för att testa konceptet och påvisa statistisk signifikans |

e. Omfang

| | |
|--|---|
| Norge | 30 |
| Redegjør og begrunn prosjektets omfang | Pilotstudie på homogen grupp pacemakerpatienter för att testa konceptet att optimal pacingfrekvens ger reducerad BNP-nivå i blod. Skall detta vara användbart, måste BNP ändras mycket från icke-optimal till optimal pacing, jmf styrkeberäkning som följer: |
| Styrkeberegning | Pilotstudie för klinisk användning. Ändring i BNP på 20% kan vara lämplig kliniskt tröskelvärde för klinisk effekt. Ett behov av 10 patienter för att detektera en genomsnittlig förändring av 20 % i NT-proBNP. Önskvärt är därmed att studiens Del A inkluderar 30 patienter för att få 10 patienter i övre EF%-tertil i Del B. |

2E. Biobank

a.

| | |
|-----------------------------------|---|
| Eksisterende klinisk biobank | Ja |
| Navn og opplysninger om biobanken | KAN OPTIMAL PACEMAKERFREKVENST BESTÄMMAS PÅ BAKGRUND AV BNP? |

2C. Biobank

3. Samtykke og personvern

a.

b.

| | |
|---|--|
| Samtykke innhentes | Ja |
| For hvilke data skal samtykke innhentes? | Alle |
| Spesifikt informert aktivt skriftlig samtykke | Ja |
| Redegjør for tiltak for å sikre et informert og fritt samtykke og begrunn eventuelle avvik fra anbefalte prosedyrer | Patientgrupp inbjuds från Atrieflimmerregistret där tillstånd till att invitera till forskningsstudier, har getts. Skriftlig information där studien beskrivs med lekmans språk ges till de inbjudna med möjlighet att signera för att ge samtycke till deltagande. Kontaktinformation till projektansvarig är tillgänglig och patienten uppmanas hänvända sig vid frågor. Under studien är kunnig personal tillgänglig och kan svara på eventuella frågor. Patienten kan när som helst under studiens gång ta tillbaka sitt samtycke utan att ange orsak eller att detta påverkar framtida behandling. Återtagande av samtycke är förklarat i formulär för informerat samtycke. |

c.

4. Etisk vurdering av fordeler og ulemper

a. Fordeler

| | |
|------------------------------|----|
| Den enkelte prosjektdeltaker | Ja |
|------------------------------|----|

| | |
|----------------------|---|
| Angi hvilke fordeler | Objektiva parametrar används för att söka individens optimala pacemakerfrekvens med avseende på patientens fysiska funktion, subjektiva upplevelse och hjärtkontraktion. Extra undersökning och uppföljning. |
| Grupper av personer | Ja |
| Angi hvilke grupper | Pacemakerpatienter |
| Angi hvilke fordeler | Test av objektiva parametrar som kan användas för att identifiera optimal pacemakerfrekvens och stärka klinikers bedömning av patientens pacing. Deltakerna får en mer noggrann klinisk bedömning än vad rutinen erbjuder. |
| Samfunnet | Ja |
| Angi hvilke fordeler | Om BNP är en lämplig parameter för att avgöra optimal pacemakerfrekvens så är detta en enkel, relativt billig och lite invasiv test for en stor patientgruppe som kan gynnast betydeligt. |
| Vitenskapen | Ja |
| Angi hvilke fordeler | Pacemakerinnstilling er till stor del basert på klinikkens subjektive mening i nulaget, en objektiv parameter skulle underlette stillingstaggande till optimal innstilling for individene og belysa vad som är en optimal pacemakerinnstilling vid ulike grad av hjertesjukdom. |

b. Ulemper

| | |
|------------------------------|--|
| Den enkelte prosjektdeltaker | Ja |
| Angi hvilke ulemper | Belastning som de ytterligere undersökningarna innebär i form av blodprovstagning, ekokardiografi, ifyllnad av SF-36 och gångtest. |

c. Tiltak

| | |
|--|---|
| Redegjør for særlige tiltak for å ivareta og beskytte deltakere i forskningsprosjektet | Deltagare kan återta sitt samtycke när som helst under studien utan att ange orsak eller att detta får konsekvens för vidare behandling. Studien avbryts omgående om något som äventyrar patientens hälsa noteras. Del B utförs inte om Del A inte ger signifikanta resultat. |
|--|---|

d. Forsvarlighet

Redegjør for din avveining mellom fordeler og ulemper og gi din begrunnelse for hvorfor du mener det er forsvarlig å gjennomføre prosjektet

Interventionerna som görs är inte alltför belastande för patienten och de patienter som undertecknar samtycke har med all sannolikhet inte särskilda problem med denna typ av interventioner (ex stickrädsla). Vinningen med studien är en potentiell konkret förbättring för individen i form av optimal pacemakerinställning med avseende på fysisk funktion, hjärtfunktion och subjektiv upplevelse. Gruppen pacemakerpatienter kan i framtiden gynnas av att det i värdering av pacing även kan användas en objektiv parameter för att stärka klinikerns bedömning vilket även kan underlätta klinikerns arbete. Studien belyser vad som är optimalt vid olika grad av hjärtsjukdom.

5. Sikkerhet, interesser og publisering

a. Personidentifiserbare opplysninger

| | |
|--|----|
| Opplysninger som registreres i prosjektet er direkte personidentifiserbare | Ja |
| Navn, adresse og eller fødselsdato | Ja |
| 11-sifret fødselsnummer | Ja |

b. Internkontroll og sikkerhet

| | |
|--|---|
| Manuelt/papir | Ja |
| Annen oppbevaringsmåte | Ja |
| Redegjør for annen oppbevaringsmåte | Forskningsserver Oslo Universitetssykehus |
| Innelåst oppbevaring | Ja |
| Redegjør nærmere for hvordan personidentifiserbare opplysninger er beskyttet mot innsyn fra uvedkommende | Information förvaras på Oslo Universitetssykehus forskningsserver. Information på papir förvaras i patientens journalmapp. Opplysningarna lagras aidentifiserade och kodlista används för att hämta information. Kodlistan förvaras inlåst på avdelning och raderas 31.12.2015. |

c. Forsikringsdekning for deltakere

| | |
|------------------------------|----|
| Pasientskadeerstatningsloven | Ja |
|------------------------------|----|

d. Vurdering av andre instanser

| | |
|------------------|----|
| Egen institusjon | Ja |
| Personvernombud | Ja |

e. Interesser

| | |
|--|---|
| Finansieringskilder | Analyskostnader for BNP finansieras internt |
| Godtgjøring til institusjon | |
| Honorar prosjektleder/-medarbeidere | Inga |
| Kompensasjon for forskningsdeltakere | Inga |
| Eventuelle interessekonflikter for prosjektleder/-medarbeidere | Inga |

f. Publisering

| | |
|---|--|
| Redegjør for hvordan resultatene skal gjøres offentlig tilgjengelig | Studien registreres i Oslo Universitetssykehus offentlig tilgjengelige databas ForPro for forsknings- og kvalitetsstudier. Publicering i internasjonell journal. |
|---|--|

g. Offentlig innsyn

h. Tidsramme

| | |
|---|--|
| Prosjektstart dato | 10.01.2011 |
| Prosjektslutt dato | 30.12.2012 |
| Etter prosjektslutt skal datamaterialet slettes | Ja |
| Etter prosjektslutt skal datamaterialet aidentifiseres | Ja |
| Redegjør nærmere for håndtering av data etter prosjektslutt | Information förvaras på Oslo Universitetssykehus forskningsserver. Information på papper förvaras i patientens journalmapp. Opplysningarna lagras aidentifiserade och kodlista används för att hämta information. Kodlistan förvaras inlåst på avdelning och raderas 31.12.2015. |

6. Vedlegg

1. SF-36 UUS.pdf - Spørreskjema - 29.11.10
2. Internforankring_MED_OG_HELSEFAG_FORSKN_Gjesdal_10.11.2010-1.doc - Internforankring - 21.11.10

3. Sammenheng mellom data og forskningsserver - 21.11.10

03.12.2010 15:11

4. Protokoll 7.docx - Forskningsprotokoll - 21.11.10

7. Ansvarserklæring

a.

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i
henhold til gjeldende lover, forskrifter og
retningslinjer

Ja

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i
samsvar med opplysninger gitt i denne
søknaden

Ja

Jeg erklærer at prosjektet vil bli gjennomført i
samsvar med eventuelle vilkår for godkjenning
gitt av REK eller andre instanser

Ja